

Technologische macht en bezinningsmacht

De ontdekking van CRISPR-cas9 legt vooral de techniciteit van het leven zelf bloot: DNA analyseren, opslaan en herschrijven, dat deden levende organismen zelf al heel erg lang voordat wij deze technieken onder de knie begonnen te krijgen. Dat wij vanaf nu heel doelgericht onze genen en die van andere organismen kunnen veranderen, verschaft wetenschappers desondanks ongekennde *precisiemacht* over het menselijke genoom. Dit vraagt om bedachtzaamheid en bezinning op een even fascinerende als bedenkelijke technologie.

Door **Hub Zwart**

Inleiding

Op 17 augustus 2012 verscheen in het tijdschrift *Science* een artikel met een nogal cryptische titel, alleen voor insiders ontcijferbaar: “A Programmable Dual-RNA–Guided DNA Endonuclease in Adaptive Bacterial Immunity”. De openingszin vestigde de aandacht op een nieuwe technologie, een “moleculaire machine”, die schuilging onder een al even merkwaardige (en op dat moment nog vrijwel onbekende) benaming, namelijk CRISPR/Cas9. CRISPR staat voor “Clustered regularly interspaced short palindromic repeats” en Cas9 verwijst naar een enzym dat stukjes DNA kan klieven.

Samen vormen CRISPR en Cas9 een effectief afweermechanisme dat bacteriën ontwikkelen om zich tegen virussen (bacteriofagen) te verdedigen, namelijk door viraal DNA te lezen, op te slaan en bij een volgende aanval zonder mededogen te versnipperen. CRISPR is het genetische geheugen en Cas9 is de moleculaire heggenschaar waarmee viraal DNA te lijf wordt gegaan. Bacteriën die een virale aanval overleven, bewaren een fragment van het vijandige DNA in hun bibliotheek, zodat bij een volgende invasie met indrukwekkende precisie kan worden teruggeschoten: zonder het eigen genoom te beschadigen. Om

de oorlogsmetaforiek nog wat verder door te trekken: CRISPR/Cas9 is een moleculaire drone die kan worden ingezet om binnendringers uit te schakelen, zonder al te veel “collateral damage”, dat wil zeggen zonder slachtoffers in eigen gelederen of onder de eigen burgerbevolking te maken. Want op microbiologisch niveau verkeren bacteriën en bacteriofagen al vele miljoenen jaren op voet van oorlog met elkaar. In oceaanwater valt per etmaal ongeveer 40 procent van alle bacteriën aan virussen ten prooi. Het bijzondere van dit afweermechanisme is, dat bacteriën hun eigen DNA voortdurend herschrijven. En dit gebeurt angstvallig accuraat. De moleculaire tekst, samengesteld uit de vier bekende letter (A, C, G en T) wordt nauwgezet onder handen genomen: met *letterlijke* precisie: “gene editing by the letter ... with single-letter accuracy”, zoals Doudna het formuleert.⁹

Dit laatste citaat is afkomstig uit een recente wetenschappelijke autobiografie die Doudna vijf jaar na dato (in mei 2017) samen met haar collega en coauteur Samuel Sternberg publiceerde. De verhaallijn is als volgt. Terwijl andere, veel zichtbaardere (en niet te vergeten: mannelijke) wetenschappers naam maken met opzienbarende en / of controversiële onderzoekspraktijken, zoals gentherapie of menselijk genoomonderzoek, is Jennifer Doudna dag in dag uit met Petrischaaltjes in de weer.¹⁰ Totdat ze in het voorjaar van 2012, op een vrijdagmiddag in Berkeley, de *Ja*-toets indrukt op haar computer en daarmee het zojuist genoemde artikel indient. Vanaf dat moment wordt haar (tot dan toe weinig opzienbarende) laboratoriumbestaan overspoeld door een tsunami aan gebeurtenissen.

Dat vooraanstaande wetenschappers autobiografieën publiceren, is niet ongebruikelijk. De hoofdrolspelers in het drama dat in 1953 tot de ontdekking van de structuur van DNA leidde (James Watson, Francis Crick en Maurice

9 Doudna, J.; Sternberg, S. (2017) *A crack in creation: gene editing and the unthinkable power to control evolution*. Boston/New York: Houghton Mifflin Harcourt, p. 212

10 “My name is Jennifer Doudna. I am a biochemist, and I have spent the majority of my career in a laboratory, conducting research on topics that most people outside of my field never have heard of” (Doudna & Sternberg 2017, p. xii)

Wilkins), hebben alle drie hun autobiografieën gepubliceerd.¹¹ De vierde hoofdrolspeler, Rosalind Franklin, overleed helaas te vroeg om haar memoires te publiceren, maar aan haar bijdrage zijn diverse belangwekkende biografieën gewijd.¹² Hetzelfde geldt voor hoofdrolspelers in het wetenschapsdrama van het humane genoomproject in de jaren negentig van de vorige eeuw: ook John Sulston, Francis Collins en Craig Venter schreven autobiografieën,¹³ – boeken die stuk voor stuk als een *must* voor wetenschapsfilosofen en wetenschapsethici moeten worden beschouwd. Wetenschapsautobiografieën zijn interessant juist *omdat* ze subjectief zijn.¹⁴ Ze verschaffen inzage in het leven in het lab, in datgene wat wel de “context of discovery” wordt genoemd: in de twijfels, conflicten en frustraties die wetenschappers achter de coulissen op hun weg naar kennis ondervinden, en (niet te vergeten) in de ethische dilemma’s die daarbij onvermijdelijk opdoemen. Ik zal mij in deze bijdrage niet zozeer op de wetenschapsfilosofische dimensie richten (hoe komen wetenschappelijke ontdekkingen tot stand?), noch op de wetenschapspolitieke dimensie (bijvoorbeeld: de strijd om patenten en Nobelprijzen), hoe boeiend die aspecten ook zijn, maar vooral op de ethische problematiek in Doudna’s relaas.

Technologie als actor

Waar het de ethiek betreft is het beslist interessant om te lezen hoe Doudna als het ware een bekering doormaakt en gedwongen wordt ethische vragen

11 Watson, J. (1968/1996) *The double helix: a personal account of the discovery of the structure of DNA*. New York etc.: Simon and Schuster. Crick, F. (1988) *What mad pursuit. A personal view of scientific discovery*. New York. Basic Books. Wilkins, M. (2003) *The third man of the double helix: an autobiography*. Oxford / New York: Oxford University Press. Cf. Zwart H. (2014) Zwart, H. (2015) ‘The Third Man: Comparative analysis of a science autobiography and a cinema classic as windows into post-War life sciences research.’ *History and Philosophy of the Life Sciences*, 37 (4): 382-412. DOI: 10.1007/s40656-015-0080-z

12 Maddox, B (2002/2003) *Rosalind Franklin: the dark lady of DNA*. New York: Harper Collins.

13 Sulston, J. Ferry, G. (2002/2003) *The common thread. Science, politics, ethics and the human genome*. Bantam/Corgi. Venter J. C. (2007) *A life decoded. My genome: my life*. New York: Viking / Penguin. Collins, F. (2006) *The language of God: a scientist presents evidence for belief*. New York: Free Press (Simon & Schuster).

14 Zwart, H. (2008) Understanding the Human Genome Project: a biographical approach. *New Genetics & Society*, 27 (4), 353 – 376.

te stellen en te beantwoorden die voorheen geen rol voor haar speelden. Ze ziet zich genooddaakt geheel nieuwe vaardigheden te verwerven om de morele dilemma's die plotseling in haar werk opdoemen te adresseren. Want CRISPR, aldus Doudna (door de laatste drie letters van haar achternaam als het ware voorbestemd voor DNA-onderzoek, maar dat terzijde), verschaft wetenschappers van de ene op de andere dag een ongekende *macht*. Plotseling zijn wij, mensen, bij machte het genoom van organismen, de tekst van het leven, te herschrijven, inclusief ons eigen DNA. We kunnen het leven voortaan her-programmeren en optimaliseren. De *wensgedachte* om dat te kunnen, is er natuurlijk al veel langer, maar om Friedrich Engels te citeren, wat tot dusverre slechts utopie was, is nu plotseling wetenschap geworden.¹⁵

“CRISPR...verschaft wetenschappers van de ene op de andere dag een ongekende *macht*.”

Eerdere pogingen op het gebied van gentherapie of xenotransplantatie resulteerden in debacles, en de bezorgdheid van Francis Fukuyama en anderen aangaande het humane genoomproject (namelijk de vrees dat door dit project het wezen van de mens en diens waardigheid op het spel zou komen te staan), bleek op een schromelijke overschatting van het genetisch-deterministische paradigma te berusten.¹⁶ Het humane genoomproject heeft enorme gevolgen gehad, maar eerst en vooral voor de techniciteit van biologisch onderzoek zelf. De facto heeft het weinig therapeutische doorbraken opgeleverd.

Bij CRISPR/Cas9 lijkt dat ditmaal anders te liggen. Wat tot voor kort metafoor was (de gedachte dat het leven in essentie een “tekst” is), moet plotseling letterlijk worden genomen, nu we de letters van die tekst daadwerkelijk met moleculaire precisie kunnen redigeren en corrigeren. Daarbij identificeert Doudna zich nadrukkelijk met Paul Berg, de Nobelprijswinnaar die in 1974 in

15 Zwart, H. (2009), ‘From utopia to science: challenges of personalised genomics information for health management and health enhancement.’ *Medicine Studies*, 1 (2), 155-166.

16 Fukuyama, F. (2002) *Our posthuman future. Consequences of the biotechnology revolution*. New York: Farrar, Straus and Giroux.

een beroemde open brief in *Science*, samen met enkele andere vooraanstaande wetenschappers een moratorium op bepaalde vormen van recombinant DNA-onderzoek bepleitte.¹⁷ Ook Doudna publiceerde onlangs samen met collega-wetenschappers een vergelijkbare tekst.¹⁸

Toch is er een opvallend verschil tussen beide teksten, althans wanneer ze met een filosofische blik worden gelezen. In de oorspronkelijke versie (uit 1974) werd een appel gedaan op het verantwoordelijkheidsbesef van wetenschappers, op hun persoonlijke geweten als moreel subject. Aan de gedachte van een moratorium ligt immers impliciet de vooronderstelling ten grondslag dat wetenschappers bepaalde vormen van wetenschappelijk onderzoek zouden *kunnen* sturen of zelfs tegenhouden. Wetenschappers die een moratorium bepleiten zien zichzelf, om het zo maar te formuleren, als “agents of change”. Zij bedienen het paneel.

Uit de tekst van Doudna en haar medeauteurs lijkt een heel andere grondhouding te spreken. De *unheimische* gedachte, die als een rode draad door haar boek loopt, is dat de eigenlijke actor van de gebeurtenissen niet zozeer de wetenschapper is, maar veeleer de technologie zelf. De wetenschapper fungeert nog slechts als vector, als degene die de technologie overdraagt van bacteriën op andere levensvormen. Hoewel Doudna samen met anderen CRISPR/Cas9 in de wereld hielp, ontwikkelt deze technologie spoedig haar eigen dynamiek. Bijvoorbeeld, op het moment dat Doudna in 2015 nog volop met haar medeauteurs in conclaaf is over de vraag of en in hoeverre CRISPR/Cas9 op de menselijke kiembaan zou mogen worden toegepast, bereikt hen het bericht dat een groep Chinese wetenschappers de eerste stap daartoe al heeft gezet. De geest is uit de fles, en in de huidige, mondiale, hypersnelle wereld zijn wetenschappers hun zeggenschap over de gebeurtenissen die zij initiëren spoedig alweer kwijt. *Agency* is van korte duur.

17 Berg, P. et al (1974) potential biohazards of recombinant DNA molecules. *Science* 185, p. 303.

18 Baltimore, D., Berg, P. Doudna, J, Church, G. et al (2015), A prudent path forward for genomic engineering and germline gene modification. *Science* 348 (6230), 36-38.

Andere visie op leven

Niet minder belangrijk, ook voor het ethische debat, is dat CRISPR/Cas9 een heel andere visie op leven als zodanig lijkt te behelzen dan het klassieke genoomonderzoek. Ten tijde van het humane genoomproject (in de jaren negentig van de vorige eeuw) werd het genoom als een min of meer stabiel programma opgevat. Verandering wordt afgedwongen door de omgeving, maar het genoom waarborgde een zekere mate van stabiliteit in de chaos van het leven. DNA werd opgevat als fatum dat de lotgevallen van organismen in hoge mate voorbeschikt. In een bekend artikel had Max Delbrück (een van de grondleggers van de moleculaire biologie als onderzoeksgebied) de stelling verdedigd dat het genoom in feite een Aristotelische visie op leven impliceert: het genoom is de ‘vorm’ die de anorganische materie (in de gestalte van een levend wezen) organiseert.¹⁹ Anders gezegd, door het genoomonderzoek werd Aristoteles (die in de middeleeuwen alom werd bewonderd, maar tijdens de wetenschappelijke revolutie min of meer in de ban werd gedaan) gerehabiliteerd.

**“De geest is uit de fles, en in de huidige,
mondiale, hypersnelle wereld zijn
wetenschappers hun zeggenschap over de
gebeurtenissen die zij initiëren spoedig alweer
kwijt. *Agency* is van korte duur”**

In het ‘CRISPR-tijdperk’ heeft deze opvatting echter alweer plaats gemaakt voor een heel andere uitleg van wat leven wezenlijk is, een uitleg veel meer in de geest van de pre-Socratische denker Heraclitus, die benadrukte dat alles voortdurend verandert (Panta rhei). Dit geldt zeker ook voor het genoom. Ons lichaam en ons genoom veranderen voortdurend. Dat was al de les van de epigenetica (i.e. onderzoek naar overdraagbare erfelijke veranderingen die onder invloed van de omgeving ontstaan), maar nu lijkt de plasticiteit van het genoom nog radicaler te moeten worden opgevat. Zoals Doudna het formuleert: “every

19 Delbrück, M. (1971) “Aristotle-totle-totle”. In: J. Monod, E. Borek, Eds. *Of Microbes and Life*. New York: Columbia University Press, pp. 50-55.

person experiences one million mutations throughout the body per second ... a genetic storm rages inside each of us from birth to death”.²⁰ En levende wezens veranderen niet alleen onder druk van omgevingsinvloeden, ze sleutelen vooral ook zelf voortdurend aan hun eigen DNA. Dat doen bacteriën al vele miljoenen jaren, maar dat zal vanaf nu ook voor de mens gaan gelden.

Ook de gedachte van Heraclitus dat het bestaan in wezen *oorlog* (polemos) is, is in deze nieuwe denkstijl onmiskenbaar werkzaam. In de natuur tekent zich geen orde af, maar woedt veeleer een bittere permanente strijd: tussen bacteriën en virussen, maar ook tussen biomedici en kankercellen. Doudna beschrijft hoe ze, kort na haar ontdekking, plotseling in luid lachen uitbarstte,²¹ alsof een nieuwe waarheid, een nieuwe opvatting van wat leven is zich plotseling aan haar opdrong. Opeens verschijnen de dingen in een ander licht. Een nieuwe waarheid drong zich op en maakte zich van haar meester. De fundamentele plasticiteit van het leven impliceert dat de veranderingen die wij vanaf nu heel doelgericht in het genoom van andere organismen en van onszelf zullen gaan aanbrengen, minder opzienbarend zijn dan aanvankelijk misschien lijkt. Want voortdurende verandering is immers de regel. *Gene editing* gebeurt al vele miljoenen lang. Niets nieuws onder de zon.

Slot

De moleculaire heggenschaar zal zich hoe dan ook in hoog tempo gaan verbreiden, is de boodschap, van high-tech laboratoria naar garagebiologie. De technologie gaat aldus een eigen leven leiden. Ethiek is voortaan morele epidemiologie geworden: een analyse van de wijze waarop de nieuwe, op CRISPR gebaseerde technieken (en de bijbehorende morele dilemma's) zich door de samenleving zullen gaan verspreiden. Biologie is biotechnologie geworden, zeker, maar wat deze wetenschappelijke revolutie eerst en vooral blootlegt is de techniciteit van het leven zelf. DNA analyseren, opslaan en

20 Doudna, J.; Sternberg, S. (2017) *A crack in creation: gene editing and the unthinkable power to control evolution*. Boston/New York: Houghton Mifflin Harcourt, p. 223

21 *Idem*, pag. 84

herschrijven, dat deden levende organismen zelf al heel erg lang voordat wij deze technieken onder de knie begonnen te krijgen.

Toch is er, filosofisch gesproken, een verschil tussen bacteriën en mensen. Wij *weten* immers wat we doen. We kunnen kritisch naar onszelf kijken, ons kritisch ten opzichte van onze eigen praktijken en gedragingen verhouden. We kunnen de vraag stellen wat gen-correctie zo fascinerend, maar ook zo bedenkelijk maakt. Ons verantwoordelijkheidsbesef berust op dit vermogen tot zelfreflectie. En ook deze kennis, namelijk bezinningskennis, impliceert een zekere mate van macht. We kunnen proberen deze ontwikkelingen in goede banen te leiden door op toekomstige scenario's te anticiperen, gebruik makend van onze inzichten in de turbulente dynamiek van technologische innovatie die we de afgelopen decennia hebben opgedaan. Voor techno-fanatici zoals Steven Pinker is ethiek echter vooral een nutteloos obstakel. In de *Boston Globe* van 1 augustus 2015 schreef hij: "The primary moral goal for today's bioethics can be summarized in a single sentence. Get out of the way".

In werkelijkheid lijken technologie en ethiek toch vooral te co-evolueren, door in een voortdurende dialoog met elkaar verward te zijn. Daarbij worden de rollen maar al te vaak omgekeerd, want terwijl wetenschappers (zoals Doudna en anderen) prudentie bepleiten, zijn het vooral ethici zoals Julian Savulescu die (in overeenstemming met zijn trans-humanistische agenda) een radicaal genetisch herprogrammeringsoffensief bepleiten: door de blootstelling van het genoom van menselijke embryo's aan moleculaire tekstverwerkers als een morele imperatief te presenteren.²² Op deze dialoog (resultierend in bezinningskennis) zal het aankomen, nu CRISPR-Cas9 onherroepelijk zijn intrede heeft gedaan.

²² Savulescu J. et al (2015) The moral imperative to continue gene editing research on human embryos. *Protein and Cell* 6: 476-479.